

LIPOSOME PREPARATION FOR EXODERMIS

Publication number: JP63126820 (A)

Publication date: 1988-05-30

Inventor(s): KANEKI HIROYUKI; ASAGA YOSHIO

Applicant(s): SHISEIDO CO LTD

Classification:

- International: A61K9/10; A61K9/127; A61K31/047; A61K31/17; A61P31/04;
A61K9/10; A61K9/127; A61K31/045; A61K31/17; A61P31/00;
(IPC1-7): A61K9/10

- European: A61K9/127; A61K9/127B

Application number: JP19860273673 19861117

Priority number(s): JP19860273673 19861117

Also published as:

JP7061940 (B)

JP2044777 (C)

Abstract of JP 63126820 (A)

PURPOSE: To obtain the titled preparation having high partition to sebum and increased drug concentration at the affected part, showing improved antimicrobial effects, by adding a slightly water-soluble antimicrobial agent to liposome produced by using a complex lipid. **CONSTITUTION:** A slightly water-soluble antimicrobial agent is added to liposome produced by using a complex lipid selected from natural phospholipid such as lecithin, etc., synthetic phospholipid such as dimyristoyllecithin, etc., natural glycolipid such as digalactosyldiglyceride, etc., synthetic glycolipid such as glucosyldipalmitoyl glycerol, etc. Preferably a complex lipid lamella phase is electrically charged to raise dispersion stability of liposome and preferably liposome is further mixed with sterol to stabilize liposome preparation.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-126820

⑤Int.Cl.⁴

A 61 K 9/10

識別記号

327

庁内整理番号

6742-4C

⑬公開 昭和63年(1988)5月30日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④発明の名称 外皮用リポソーム製剤

②特願 昭61-273673

②出願 昭61(1986)11月17日

⑦発明者 鹿子木 宏之 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑦発明者 浅賀 良雄 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑦出願人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

明細書

1. 発明の名称

外皮用リポソーム製剤

2. 特許請求の範囲

水難溶性抗菌剤を含有することを特徴とする外皮用リポソーム製剤

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規な外皮用リポソーム製剤に関する。更に詳しくは、複合脂質を用いて製造されるリポソームに水難溶性の抗菌剤を含有してなる安定性、抗菌効果の優れた外皮用リポソーム製剤に関する。
(従来の技術)

従来から、白癬菌などの真菌類およびプロピオニバクテリウム アクネス (*Propionibacterium acnes*) に代表される嫌気性ジフテロイドなどの菌類が原因および増悪因子となる、例えば、水虫、タムシ、ニキビ、アクネ、フケなどの様な疾病等があり、これらの疾病等を治療する薬が種々開発されている。その1つとして、種々の抗菌剤が用

いられており、上記原因菌に対して効果を発揮している。

抗菌剤を治療薬として用いるためには、一般的には、軟膏、水溶液、水分散液等の形態にした製剤として用いているが、これらの抗菌剤の中には水難溶性のものが多く、使用性が良く、安定で、薬効が十分発揮される製剤を作るのに多大な苦労を要していた。

(本発明が解決しようとする問題点)

即ち、製剤化した時に配合した薬剤が経時によって結晶として析出する。析出を防ぐために活性剤や油分を共存させて薬剤の溶解性を高めると、皮脂への薬剤の分配が低下し、薬剤活性が十分に発揮できなくなってしまうといった問題点が生じ、抗菌剤を使用性が良く、効果を落とすことなく製剤に安定配合することが当業界の重要な課題であった。

(問題点を解決するための手段及びその作用)

本発明者等は上記問題点を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、水難溶性抗菌剤をリポソームに含

有してリポソーム製剤を得ることにより、経時による薬剤結晶の析出がなく、また皮脂への分配が高まり、原因菌に対する優れた抗菌効果を發揮することが分り、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は水難溶性抗菌剤を含有することを特徴とする外皮用リポソーム製剤を提供するものである。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明でいう外皮用リポソーム製剤は、複合脂質を用いて製造されるリポソーム中に水難溶性抗菌剤を含有してなる外皮用リポソーム製剤である。該リポソームとは複合脂質のラメラ層により形式された小胞体であり、水難溶性抗菌剤はリポソームを形成するラメラ相中に含有される。また、これら抗菌剤はラメラ相表面に化学的および物理的に吸着されることもあり、本発明では上記2通りの場合と併せて「含有」と称する。

リポソームの調製法は、常法のいずれかを用いてもよく、例えばポルテクスティング法、ソニケー

ション法、プレベシクル法、エタノール注入法、フレンチプレス押出法、コール酸除去法、トリトントンX-100バッヂ法、 Ca^{2+} 融合法、エーテル注入法、アニーリング法、凍結融解融合法、W/O/Wエマルジョン法、逆相蒸発法等多くの方法があげられるが、これらのいずれの調製法を用いてもよく、これらに限定されるものではない。

本発明のリポソーム製剤の製造に用いられる複合脂質としては、例えば、レシチン、ケファリン、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、プラスマローゲン等の天然リン脂質、ジミリストイルレシチン、ジパルミトイールレシチン、ジステアロイルレシチン、ジセチルホスフェート、ステアリルアミン等の合成リン脂質、ジガラクトシルジグレセリド、6-スルホキノボシリジグリセリド、ガラクトシルセラミド、グルコシルセラミド等の天然糖脂質、グルコシルジパルミトイールグリセロール、セルビオシルジパルミトイールグリセロール、マルトシルジパルミトイール等の合成糖脂質、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリドなどの第

4級アンモニウムとセチルアルコールなどのロー高級アルコールの混合体あるいは天然由来のレシチンの不飽和炭素鎖を水素により飽和とした水添レシチン等が挙げられる。本発明においてはこれらの内から任意の一種又は二種以上が選ばれて用いられる。

リポソームの分散安定性を高めるために複合脂質ラメラ相に荷電を持たせることが望ましい。この場合、負電荷を持たせるときは上記のホスファチジルセリン、ジセチルホスフェートなどの負電荷を持つ脂質を、正電荷を持たせるときは上記のステアリルアミンなどの正電荷を持つ脂質を用いなければならない。

本発明のリポソーム製剤の安定化のために、さらにリポソーム中にステロールを配合することができる。かかるステロールとしては、例えばコレステロール、 β -シットステロール、スチグマステロール、カンペステロールまたは植物材料から抽出されるステロールの混合物等が挙げられる。

本発明で用いる水難溶性抗菌剤の中には、水難

溶性抗真菌剤も含有され、抗菌剤の例としては例えば、パラクロロメタクレゾール、パラクロロメタキシレノール、イソプロピルメチルフェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、パラオキシ安息香酸エステル、チモール、ヒノキチオール、ヒドロキシベンゾサチオールなどのフェノール類、安息香酸、サリチル酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、ホウ酸などの酸類、ヘキサクロロフェン、2、4、4'トリクロロ-2'ハイドロキシジフェニルエーテル、ビチオノール、ジクロロフェンなどのハロゲン化ビスフェノール類、3、4、4'トリクロロカルバニリド、3-トリフルオロメチル4、4'ジクロロカルバニリド、3、4'、5-トリブロモサリチルアニリド、ウンデシレン酸モノエタノールアミド、クロルアセタミドなどのアミド類および塩酸クロルヘキシジン、1-ハイドロキシビリジン-2-チオン、イミダゾイルウレア化合物、N-トリクロロメチル、メルカプト-4-シクロヘキセン-1、2ジカルボキシイミドなどがあげられる。また、水難溶性抗

真菌剤としては例えば、トルナフテート、イミダゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール、ケトコナゾールなどがあげられる。

リボソーム製剤中の水難溶製抗菌剤の配合量は特に限定されないが、一般的には製剤全量中の0.001~20重量%配合することが望ましい。また、標当量の薬剤をリボソームに安定包埋させるためには、薬剤の量が、複合脂質と薬剤混合中の薬剤量として0.002~40重量%を占めるのが好ましいが、薬剤によっては、10重量%以上の配合では、リボソームによる薬剤包埋が困難となり結晶として析出してしまい好ましくない。このため、さらに好ましくは5%以下であることが望ましい。

また、リボソーム製剤安定化のために、必要に応じてさらに配合されるステロールの配合量は、上限50%までで好ましくは0.001~30重量%である。

本発明のリボソーム製剤はリボソームの形態を破壊しない成分であれば、通常の医薬品、化粧品(医薬部外品を含む)等に配合される一般的な成

分を配合できる。

(発明の効果)

本発明のリボソーム製剤は、経時で安定であり、これを皮膚表面に塗布することにより、リボソーム自体は経皮吸収されることはないが、薬剤の皮脂への分配を高め局所における薬剤濃度の増大をもたらし充分な効果が発揮される。

本発明により、より少ない薬剤量で従来と同様の効果が期待できる。また、リボソーム製剤自身の安全性も高い。

(実施例)

次に本発明の一層の理解のために、実施例をあげて更に詳細に説明するが本発明をこれらの実施例によって限定するものではないことはいうまでもない。

実施例1

50mlナス型フラスコ中でジバルミトイルレシチン0.63g、コレステロール0.32g、ジセチルホスフェート50mgおよび3, 4, 4'トリクロロカルバアニリド10mgをクロロホルム10mlに溶解した後、

ロータリーエバボレーターを用いてクロロホルムを留去し、フラスコ底壁に複合脂質膜を得た。これを真空デシケータ中で2時間乾燥しクロロホルムを完全に留去した。これにリン酸緩衝液(PH7.4)10mlを加え、50℃で30分水和させた後、ポルテックスミキサーにより激しく振とうすることによりフラスコ底壁に形成した上記複合脂質膜を完全に分散せしめて粒径0.1~数μmのリボソームを形成させ、リボソーム分散液とした。

実施例2

50mlナス型フラスコ中で卵黄レシチン1.0g、ジセチルホスフェート50mgおよび2, 4, 4'トリクロロ2'ハイドロキシジフェニルエーテル10mgをジエチルエーテル6mlに溶解した後、リン酸緩衝液2mlを加え、これに超音波を照射することによりW/Oエマルジョンを得た。これをロータリーエバボレーターを用いてジエチルエーテルを留去してゲル化させ、軽く振等した後、残ったジエチルエーテルを留去して、濃厚な粒径0.1~1.0μmのリボソーム分散液を得た。本分散液は、こ

れを適度に希釈することができる。

実施例3

実施例1に準じて、後述表1に示す各濃度の3, 4, 4'トリクロロカルバアニリドを含有するリボソーム製剤を得た。また、リン脂質としてジバルミトイルレシチンに替えて、水添レシチンを含有したリボソーム製剤を得た。

比較例1

実施例3と同濃度の3, 4, 4'トリクロロカルバアニリドのエタノール溶液を得た。

実施例3で得たりボソーム製剤と、比較例1のエタノール溶液との抗菌効果をペーパーディスク法により評価した。

即ち、あらかじめスタフィロコッカスア ureus (*Staphylococcus aureus*) FDA209P株を10⁵/ml程度均一に分散させた肉汁寒天培地に皮膚表面をモデル化するために皮膚表面の皮脂量に相当する皮脂類似油分のエマルジョンを混入させた培地を重層固化させる。リボソーム製剤およびエタノール溶液100μlをしみこませた直径8mmのト

ヨーク紙を、上記培地の上部に接触させ、30℃ 24時間培養する。抗菌剤が有効に作用している範囲は菌の増殖が阻止される。この阻止帯の直径から抗菌効果を評価した。

表 1

3,4,4'トリクロカルボアニリド(%)	0	0.0025	0.005	0.01	0.02
実施例3	ジバルミトイルレシチン	N.D.	8.0	8.5	9.5
3	水添レシチン	N.D.	9.0	9.0	11.0
比較例1		N.D.	N.D.	8.0	8.5

(N.D. : 阻止帯検出されず)
 表1から明らかなように、本発明によるリボソーム製剤は、エタノール溶液による薬剤単独塗布より強い抗菌作用を示し優れた剤型であることが分る。

実施例4

50mlナス型フラスコ中で水添レシチン2.8g、コレステロール1.2gおよび3,4,4'トリクロロ

カルバアニリド40mgをクロロホルム20mlに溶解した後ロータリーエバボレーターを用いてクロロホルムを留去し、フラスコ底壁に複合脂質膜を得た。これを真空デシケータ中で2時間乾燥しクロロホルムを完全に留去した。これに、イオン交換水13.96gを加え、60℃に加熱しホミキサーにより複合脂質膜を完全に分散せしめてリボソームを形式させた。この分散液にさらに1,3-ブチレングリコール2gを加えた後1%ヒアルロン酸水溶液で後述表2に示す各濃度に希釈してリボソーム分散ゲル製剤を得た。

上記溶液にスタフィロコッカス オレウス (*Staphylococcus aureus*) FDA209P株を10⁵/ml接種しその殺菌力を溶液1ml中の菌数変化から評価した。

(以下余白)

表2

		実施例 4				リボソーム (-)			
3, 4, 4'									
トリクロカルバアニリド(%)									
0	0.01	0.05	0.1	0.01	0.05	0.1			
時間									
0 hrs	7.6×10 ⁵	5.3×10 ⁵	3.9×10 ⁵	2.2×10 ⁵	7.5×10 ⁵	4.2×10 ⁵	3.4×10 ⁵		
1.5	6.3×10 ⁵	4.6×10 ⁵	2.1×10 ²	<10 ²	5.4×10 ⁵	5.1×10 ⁴	4.6×10 ⁴		
5	7.1×10 ⁵	3.3×10 ³	<10	<10	4.1×10 ⁴	7.2×10 ³	<10 ²		
24	4.9×10 ⁴	<10	<10	<10	<10 ²	<10 ²	<10		
(単位 cells /ml)									

表2から明らかなように、本発明によるリボソーム製剤は、ゲル製剤にして薬剤0.01%という低濃度で十分に殺菌能を有することが分る。

実施例5

50mlナス型フラスコ中でジパルミトイルレシチン2.8g、コレステロール1.2gおよびトルナフテート0.4gをクロロホルム20mlに溶解した後、ロータリーエバボレーターを用いてクロロホルムを留去し、フラスコ底壁に複合脂質膜を得た。

これを真空デシケータ中で2時間乾燥しクロロホルムを完全に留去した。これにイオン交換水10.6gを加え、60℃に加熱しプローブタイプの超音波乳化機により複合脂質を完全に分散せしめて粒径300Åの微小リボソームを形成させた。この分散液にさらに1%ハイビスゲル溶液5gを加えて、リボソーム分散ゲル製剤を得た。

実施例6

50mlナス型フラスコ中でジパルミトイルレシチン6.9g、ガラクトシルセラミド1.0g、ジセチルホスフェート0.1gおよびヒノキチオール3.0gをクロ

ロホルム10mlに溶解した後、ロータリーエバボレーターを用いてクロロホルムを留去し、フラスコ底壁に複合脂質膜を得た。これを真空デシケータ中で2時間乾燥しクロロホルムを完全に留去した。これにリン酸緩衝液(PH 7.4)10mlを加え、70℃で20分水和させた後、ボルテックスミキサーにより激しく振とうすることによりフラスコ底壁に形成した上記複合脂質膜を完全に分散せしめて粒径0.1~数μmのリボソームを形成させ、リボソーム分散液とした。

実施例7

大豆レシチン2.0g、グルコシルジパルミトイルグリセロール0.5g及びクロトリマゾール0.001gをエタノール5gに溶解して後、イオン交換水70g中に激しく攪拌しながら滴下し、粒径約0.1μmのリボソーム分散液を得た。

特許出願人 株式会社 資生堂

手続補正書

昭和62年2月23日

特許庁長官 黒田明雄

1. 事件の表示

昭和61年特許願第273673号

2. 発明の名称

外皮用リボソーム製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区銀座7丁目5番5号

名称 (195) 株式会社 資生堂

代表者 大野良雄

4. 補正命令の日付

自発

5. 補正により増加する発明の数

0発明

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第3頁第19行目に「常法のいずれかを」とあるを「常法のいずれを」と補正する。

(2) 明細書第4頁第14~15行目に「ジガラクトシルジグセリド」とあるを「ジガラクトシルジグリセリド」と補正する。

(3) 明細書第4頁第19行目に「マルトシルジパルミトイ」とあるを「マルトシルジパルミトイグリセロール」と補正する。

(4) 明細書第9頁第16行目に「エマルジョ」とあるを「エマルジョン」と補正する。

(5) 明細書第14頁第14行目に「300Å」とあるを「300A」と補正する。

